

Serum gama-glutamilttransferaz aktivitesi: Koroner arter baypas greft hastalığı için yeni bir belirteç

Serum gamma-glutamyltransferase activity: a new marker for coronary artery bypass graft disease

Dr. Taner Ulus, Dr. Aylin Yıldırım, Dr. Leyla Elif Sade, Dr. Şevket Balta,
Dr. Bülent Özün, Dr. Atilla Sezgin,[#] Dr. Haldun Müderrisoğlu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Serum gama-glutamilttransferaz (GGT) aktivitesinin ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda koroner arter baypas greft (KABG) ameliyatı geçiren hastalarda GGT ve ciddi greft hastalığı arasındaki ilişki değerlendirildi.

Çalışma planı: Çalışmaya, KABG cerrahisi geçirmiş ve ortalama 39 ay (dağılım 18-84 ay) sonra kontrol koroner anjiyografi uygulanan 113 hasta (ort. yaş 62±9; dağılım 21-81) alındı. Kontrol koroner anjiyografide %70'in altında darlık greftin açık olması, %70'in üzerinde darlık ise ciddi greft hastalığı olarak değerlendirildi. Tüm hastalarda KABG öncesinde serum GGT düzeyleri ölçülmüştü ve hiçbirinde ciddi sistemik ya da hepatobiliyer hastalık yoktu. Serum GGT düzeyi ve ciddi greft hastalığı arasındaki ilişki araştırıldı. Greftler, ciddi hastalık gelişimi açısından ayrı olarak da değerlendirildi.

Bulgular: Koroner anjiyografide 65 hastada (%57.5) en az bir greftte ciddi hastalık saptandı. Serum GGT düzeyi ciddi greft hastalığı olan grupta anlamlı derecede daha yüksekti (p=0.001). ROC analizinde ciddi greft hastalığı gelişimi açısından serum GGT düzeyi için sınır değer 29.5 U/l ve eğri altında kalan alan 0.69 olarak hesaplandı ve duyarlık %48, özgüllük %82 bulundu. İnternal mamaryan arter greftlerinde GGT düzeyi farklılık göstermezken (p>0.05), radyal arter greftlerinde ve safen ven greftlerinde (SVG) GGT düzeyi ciddi greft hastalığı olanlarda anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla, p=0.003 ve p<0.001). Çokdeğişkenli analizde, ailede erken yaşta koroner arter hastalığı öyküsü (OO 2.46, %95 GA 1.08-5.61, p=0.03) ve serum GGT düzeyi (OO 1.03, %95 GA 1.00-1.07, p=0.05) ciddi greft hastalığı gelişiminin bağımsız belirleyicileri olarak bulundu. Greft türlerine göre yapılan analizde ise, GGT yalnız SVG hastalığı için bağımsız bir belirleyiciydi (OO 1.02, %95 GA 1.00-1.04, p=0.03).

Sonuç: Serum GGT düzeyi, KABG ameliyatı geçiren hastalarda ciddi SVG hastalığı gelişimi için bağımsız bir belirleyici olabilir.

ABSTRACT

Objectives: Serum gamma-glutamyltransferase (GGT) activity has been shown to be related to the development of atherosclerosis and cardiovascular events. We evaluated the association between GGT and severe graft disease in patients undergoing coronary artery bypass graft (CABG) surgery.

Study design: We evaluated 113 patients (mean age 62±9 years; range 21 to 81 years) who underwent control coronary angiography after a mean of 39 months (range 18 to 84 months) following CABG surgery. A graft was considered patent if there was <70% stenosis or severely diseased if there was ≥70% stenosis on coronary angiography. Preoperative serum GGT levels were measured in all the patients and none had severe systemic or hepatobiliary disease. The association between serum GGT level and severe graft disease was investigated. The grafts were also evaluated separately.

Results: Coronary angiography showed severe graft disease involving at least one graft in 65 patients (57.5%). Serum GGT level was significantly higher in patients with severe graft disease (p=0.001). ROC curve analysis yielded a cut-off value of 29.5 U/l for serum GGT level to predict severe graft disease (area under the curve: 0.69) with 48% sensitivity and 82% specificity. While GGT levels were similar for internal mammary artery grafts (p>0.05), radial artery grafts and saphenous vein grafts (SVG) with severe graft disease were associated with significantly higher GGT levels (p=0.003 and p<0.001, respectively). In multivariate analysis, family history of coronary artery disease at a young age (OR 2.46, 95% CI 1.08-5.61, p=0.03) and serum GGT (OR 1.03, 95% CI 1.00-1.07, p=0.05) were independent predictors of severe graft disease. Separate analysis based on the graft types showed that GGT was an independent predictor of severe graft disease for only SVG (OR 1.02, 95% CI 1.00-1.04, p=0.03).

Conclusion: Serum GGT level may be an independent marker for the development of severe SVG disease in patients undergoing CABG surgery.

Geliş tarihi: 11.05.2010 Kabul tarihi: 17.12.2010

Yazışma adresi: Dr. Taner Ulus. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 26100 Eskişehir.
Tel: 0222 - 239 37 00 e-posta: tanerulus@hotmail.com

© 2011 Türk Kardiyoloji Derneği

Koroner arter baypas greft cerrahisi koroner arter hastalığı olan bireylerin tedavisinde 1960'ların sonundan beri yaygın şekilde kullanılmaktadır.^[1] İnternal mamaryan arter, sol ön inen arterin greftlenmesinde rutin olarak kullanılır.^[2] Safen ven greft ve diğer greftler genelde diğer damarlara kullanılır.^[2] Greft darlığı, KABG geçiren hastalarda önemli bir sorundur. Ateroskleroz ve intimal hiperplazinin greft darlığına önemli ölçüde katkı yaptığı iyi bilinmektedir.^[3-5]

Gama-glutamiltransferaz, önemli bir antioksidan olan hücre dışı glutatyonun yıkılmasını sağlayan bir enzimdir. Glutatyon, daha sonra hücre içi ortamda tekrar sentez edilir.^[6] Artan miktarda veri, GGT'nin oksidatif olaylar, ateroskleroz patogenezi ve aterosklerotik olaylar ile ilişkisini göstermiştir. Ayrıca, GGT aktivitesinin oksidatif strese yanıt olarak arttığı gösterilmiştir.^[6,7] Yapay ortamda yürütülen deneylerde, GGT'nin ortamda demir iyonları varlığında reaktif oksijen ürünlerinin üretimini ve glutatyon bağımlı düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir.^[8,9] Bu olaylar ateroskleroz patogenezinde çok önemlidir.^[10-13] Aterosklerotik plaklarda da GGT aktivitesi gösterilmiştir.^[9]

Serum GGT düzeyi, hepatobiliyer hastalıkların ve alkol kullanımının izlenmesinde yaygın olarak kullanılır. Miyokart enfarktüsü (ME) ve KAH olan hastalarda, serum GGT aktivitesinin ölümcül ve ölümle sonuçlanmayan ME gelişimi için bağımsız belirleyici olduğu gösterilmiştir.^[14] İskemik sendromu olan hastalarda da, GGT düzeyinin bu faktörler için prognostik değeri olduğu bildirilmiştir.^[15] Serum GGT aktivitesinin stent darlığı gelişimi için de bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir.^[16] Ek olarak, GGT kardiyovasküler risk faktörleri içinde de tanımlanmıştır.^[17]

Bu açıdan GGT, KABG cerrahisi geçiren hastalarda greft hastalığı gelişimine de katkıda bulunabilir. Çalışmamızda, serum GGT aktivitesi ile ciddi greft hastalığı gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Bu ilişkiyi İMA, radyal arter grefti ve SVG için ayrı olarak da değerlendirdik.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda, 1996 ile 2005 yılları arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde KABG cerrahisi geçiren ve sonrasında kontrol koroner anjiyografi uygulanan 750 hasta geriye dönük olarak incelendi. Ciddi sistemik ya da aktif hepatobiliyer hastalığı olan-

lar dışlandığında, çalışma ölçütlerini taşıyan 113 hasta (ort. yaş 62±9; dağılım 21-81) değerlendirildi. Kontrol KAG endikasyonları, akut koroner sendrom tanısıyla hastaneye yatış veya kontroller sırasında angina pectoris ya da egzersiz testinde pozitif sonucun olması idi.

Hastaların KABG öncesinde aşağıdaki klinik ve demografik özellikleri kaydedildi: yaş, cinsiyet, hipertansiyon ve diabetes mellitus (DM) öyküsü, fazla kilo (beden kütle indeksi >25 kg/m²), menopozal durum, sigara kullanımı (>10 paket-yıl), alkol tüketimi (>90 gr/hafta), ailede erken yaşta KAH öyküsü ve ilaç kullanımı. Açlık kan örneklerinden serum GGT, C-reaktif protein, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri ölçüldü.

Serum GGT aktivitesi 37 °C'de enzimatik kolorimetrik testle ölçüldü (Roche/Hitachi analizörü, Mannheim, Almanya) ve L-gama-glutamil-3-karboksi-4-nitroanilid substrat olarak kullanıldı.^[18] Laboratuvarımızda sağlıklı bireylerde serum GGT aktivitesi için normal referans aralığı 8-61 U/l idi. Serum CRP düzeyleri immünoturbidimetrik yöntemle (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) ölçüldü ve normal referans değeri 10 mgr/l'nin altındaydı. Total kolesterol, HDL ve LDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri de 37 °C'de enzimatik kolorimetrik yöntemlerle (Roche/Hitachi analizörü) ölçüldü.

Kontrol koroner sineanjiyogramlar hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini bilmeyen iki bağımsız girişimsel kardiyolog tarafından yorumlandı. Kontrol KAG'de hastaların greftlerinin en az birinde <70 darlık olması açıklık, ≥70 darlık olması ciddi greft hastalığı olarak kabul edildi.^[5] Greftler ayrı olarak da ciddi hastalık gelişimi açısından değerlendirildi.^[5]

Greftlerin sayısı ve tipi, baypas yapılan koroner damarın anjiyografik olarak ölçülen çapı not edildi ve hastalar bu çapa göre <2 mm ya da ≥2 mm olarak ikiye ayrıldı. Ciddi greft hastalığı ile greftin yapıldığı damar (LAD, sirkumfleks arter, sağ koroner arter, diyagonal arter ve intermediyer arter) arasındaki ilişki de incelendi. Toplamda 113 hastada 190 SVG, 108 İMA grefti ve 63 RAG değerlendirildi.

Çalışma Helsinki Deklerasyonu'nun etik kurallarına uygun olarak yürütüldü ve çalışma için lokal etik komite onayı alındı.

Kısaltmalar:

CRP	C-reaktif protein
GGT	Gama-glutamiltransferaz
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
İMA	İnternal mamaryan arter
KABG	Koroner arter baypas grefti
KAG	Koroner anjiyografi
KAH	Koroner arter hastalığı
LAD	Sol ön inen arter
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
RAG	Radyal arter grefti
SVG	Safen ven grefti

Tablo 1. Hastaların temel klinik özellikleri, ilaç kullanımları ve laboratuvar değerleri

	Tüm grup (n=113)			Greftler açık (n=48)			Ciddi greft hastalığı (n=65)			p
	n	%	Ort.±SS/ Ortanca (Çeyrekler)	n	%	Ort.±SS/ Ortanca (Çeyrekler)	n	%	Ort.±SS/ Ortanca (Çeyrekler)	
Klinik özellikler										
Yaş			62±9			62±10			61±9	0.64
Cinsiyet										0.17
Erkek	88	77.9		34	70.8		54	83.1		
Kadın	25	22.1		14	29.2		11	16.9		
Hipertansiyon	69	61.1		32	66.7		37	56.9		0.33
Diabetes mellitus	28	24.8		12	25.0		16	24.6		1.00
Fazla kilo	73	64.6		30	62.5		43	66.2		0.69
Sigara kullanımı	50	44.3		21	43.8		29	44.6		1.00
Alkol tüketimi	13	11.5		5	10.4		8	12.3		1.00
Menopoz*	22	88.0		12	85.7		10	90.9		1.00
Ailede erken yaşta KAH	54	47.8		17	35.4		37	56.9		0.03
İlaçlar										
Aspirin	98	86.7		41	85.4		57	87.7		0.78
Statin	57	50.4		26	54.2		31	47.7		0.57
Tienopiridin	16	14.2		8	16.7		8	12.3		0.59
Beta-bloker	43	38.1		19	39.6		24	36.9		0.84
Kalsiyum antagonisti	48	42.3		21	43.8		27	41.5		0.84
ACEİ	43	38.1		19	39.6		24	36.9		0.85
ARB	13	11.5		9	18.8		4	6.2		0.07
Laboratuvar değerleri										
Gama-glutamilttransferaz (U/l)			25 (19-35)			21 (18-26)			29 (21-37.5)	0.001
C-reaktif protein (mgr/l)			5.9 (3.1-9.2)			4.0 (2.3-8.4)			7.2 (5.0-9.3)	0.005
Trigliserit (mgr/dl)			149 (105-220)			134 (88-184)			175 (114-248)	0.01
Total kolesterol (mgr/dl)			206±52			197±56			212±47	0.11
HDL-kolesterol (mgr/dl)			43±13			45±15			41±11	0.14
LDL-kolesterol (mgr/dl)			128±46			123±56			132±37	0.03

*Kadın hastalar üzerinden hesaplanmıştır; KAH: Koroner arter hastalığı; ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri.

İstatistiksel değerlendirmede tüm ölçümler SPSS (sürüm 10.0, Windows) paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı tek örnek Kolmogorov-Smirnov testi ile sınılandı. Normal dağılan değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılmayan değişkenler ise ortanca ve çeyreklerarası aralık (%25 ve %75 sapma) değerleriyle sunuldu. Kategorik değişkenler ise yüzde olarak be-

lirildi. Ciddi greft hastalığı olan ve olmayan hastalar arasındaki fark, normal ve normal dağılmayan değişkenler için sırasıyla Student t-testi ve Mann-Whitney U-testi ile, kategorik değişkenlerde ise ki-kare testiyle değerlendirildi. Ciddi greft hastalığı gelişimi açısından serum GGT düzeyi için en iyi sınır değeri ROC (Receiver Operating Characteristics) analiziyle hesaplandı ve ROC eğrisi altında kalan alan %95 güven

aralığı (GA) ile sunuldu. Farklı altgruplar için (%95 GA ile) duyarlık, özgülük, pozitif ve negatif öngörüm değerleri ve ROC eğrileri verildi. Ciddi greft hastalığı gelişiminin bağımsız belirleyicilerini bulmak için çokdeğişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Gruplar arasında anlamlı fark bulunan değişkenler, odds oranı ve %95 GA hesaplanması için çokdeğişkenli lojistik regresyon analizine alındı. Tüm p değerleri iki kısımlıydı ve p değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

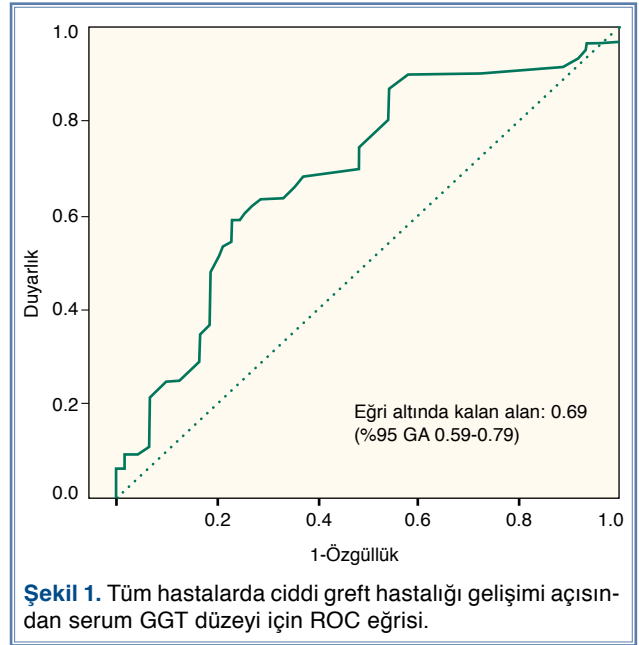
BULGULAR

Hastaların demografik ve klinik özellikleri, ilaç kullanımı ve laboratuvar değerleri, ciddi greft hastalığı gelişen ve gelişmeyen gruplarla karşılaştırmalı şekilde Tablo 1'de verildi. Yirmi sekiz hastada (%24.8) diabetes mellitus, 69 hastada (%61.1) hipertansiyon öyküsü vardı. Kontrol KAG, KABG'den ortalama 39 ay (dağılım 18-84 ay) sonra yapıldı. Kontrol KAG'de 65 hastada (%57.5) en az bir greftte ciddi hastalık saptandı. Ciddi greft hastalığı 20 İMA greftinde (%18.5), 15 RAG'de (%23.8) ve 75 SVG'de (%39.5) gelişmişti. Ciddi greft hastalığı oranı İMA grefti ve RAG'de, SVG'dekine göre anlamlı olarak daha azdı (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p=0.009$). Yine, İMA greftlerindeki ciddi hastalık oranı RAG'lerden daha azdı, fakat fark anlamlı değildi ($p=0.10$).

Serum GGT düzeyi için ortanca ve çeyreklerarası aralık değerler ciddi greft hastalığı gelişenlerde, grefti açık olanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti [sırasıyla 29 (21-37.5) ve 21 (18-26) U/l; $p=0.001$] (Tablo 1). Bu ilişki erkeklerde, diyabetik olmayanlarda, alkol tüketen ve tüketmeyenlerde gözlemlendi (sırasıyla $p=0.001$, 0.002, 0.040 ve 0.005), fakat kadınlarda ve diyabetiklerde gözlenmedi (sırasıyla, $p=0.57$ ve 0.19).

Ailede erken yaşta KAH öyküsünün olması, serum CRP, LDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri de ciddi greft hastalığı gelişenlerde anlamlı olarak daha fazlaydı (sırasıyla, $p=0.03$, 0.005, 0.03 ve 0.01). Diğer klinik-demografik özellikler ve tüm ilaçların kullanım oranı gruplar arasında benzerdi (Tablo 1).

ROC analizinde ciddi greft hastalığı gelişimi açısından serum GGT düzeyi için en iyi sınır değer 29.5 U/l olarak hesaplandı. ROC eğrisi altında kalan alan 0.69 (%95 GA 0.59-0.79) idi (Şekil 1). Sınır değer 29.5 U/l olarak alındığında, serum GGT için duyarlık %48 (%95 GA %35.5-%59.8), özgülük %82 (%95 GA %70.2-%92.2), pozitif öngörüm değeri %78 (%95 GA %64.5-%90.4) ve negatif öngörüm değeri %53 (%95 GA %42.0-%64.8) bulundu.



Şekil 1. Tüm hastalarda ciddi greft hastalığı gelişimi açısından serum GGT düzeyi için ROC eğrisi.

Ciddi greft hastalığı gelişen hastalarla grefti açık olan hastaların her bir greft için temel klinik, laboratuvar ve ameliyat özellikleri açısından karşılaştırılması Tablo 2'de sunuldu.

İnternal mamaryan arter grefti

Ciddi hastalık gelişen ve İMA greftlerinin açık olduğu hastalar karşılaştırıldığında, beta-bloker kullanımı ciddi hastalık gelişen İMA grubunda anlamlı olarak daha azdı ($p=0.04$). Klinik-demografik özellikler ve diğer ilaçların kullanımını açısından ise iki grup arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 2).

Koroner baypas <2 mm damarlara yapıldığında, İMA greftlerinde ciddi hastalık gelişimi anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0.001$). Yüz sekiz İMA greftinden 106'sı (%98.2) LAD'ye, birer tanesi ise diyagonal arter ve intermediyer artere yapılmıştı. Açıklık oranı LAD'ye yapılan İMA grefti için %82.1 ($n=87$) idi.

Serum GGT aktivitesi ciddi hastalık gelişen ve greftin açık olduğu hastalar arasında benzerdi [sırasıyla 24 (19.3-37.3) ve 24 (18-33) U/l; $p=0.49$] (Şekil 2). Serum CRP düzeyi, ciddi İMA grefti hastalığı gelişen hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.03$). Diğer laboratuvar parametreleri benzer bulundu (Tablo 2).

Serum GGT için sınır değer 29.5 U/l alındığında, duyarlık %30 (%95 GA %9.9-%50.1), özgülük %66 (%95 GA %56.0-%75.8), pozitif öngörüm değeri %17 (%95 GA %4.4-%28.9) ve negatif öngörüm değeri

Tablo 2. Her bir greft için greftin açık ve kapalı olduğu hastaların karşılaştırılması

	İMA grefti (n=108)		Radiyal arter grefti (n=63)		Safen ven grefti (n=190)	
	Greft açık (n=88) Ort.±SS/ Sayı (Yüzde)/ Ortanca (Çeyrekler)	Greft tıkalı (n=20) Ort.±SS/ Sayı (Yüzde)/ Ortanca (Çeyrekler)	Greft açık (n=48) Ort.±SS/ Sayı (Yüzde)/ Ortanca (Çeyrekler)	Greft tıkalı (n=15) Ort.±SS/ Sayı (Yüzde)/ Ortanca (Çeyrekler)	Greft açık (n=115) Ort.±SS/ Sayı (Yüzde)/ Ortanca (Çeyrekler)	Greft tıkalı (n=75) Ort.±SS/ Sayı (Yüzde)/ Ortanca (Çeyrekler)
Klinik özellikler						
Yaş (yıl)	62±10	59±8	60±10	59±8	63±9	61±9
Cinsiyet						
Erkek	67 (%76.1)	15 (%75.0)	37 (%77.1)	13 (%86.7)	90 (%78.3)	62 (%82.7)
Kadın	21 (%23.9)	5 (%25.0)	11 (%22.9)	2 (%13.3)	25 (%21.7)	13 (%17.3)
Hipertansiyon	55 (%62.5)	11 (%55.0)	33 (%68.8)	6 (%40.0)	72 (%62.6)	44 (%58.7)
Diabetes mellitus	23 (%26.1)	4 (%20.0)	15 (%31.3)	5 (%33.3)	26 (%22.6)	22 (%29.3)
Fazla kilo	56 (%63.6)	12 (%60.0)	35 (%72.9)	9 (%60.0)	76 (%66.1)	52 (%69.3)
Sigara kullanımı	35 (%39.8)	10 (%50.0)	23 (%47.9)	3 (%20.0)	50 (%43.5)	33 (%44.0)
Alkol tüketimi	10 (%11.4)	2 (%10.0)	6 (%12.5)	1 (%6.7)	11 (%9.6)	13 (%17.3)
Menopoz*	19 (%90.5)	4 (%80.0)	11 (%100.0)	2 (%100.0)	23 (%92.0)	13 (%100.0)
Ailede erken yaşta KAH	38 (%43.2)	13 (%65.0)	20 (%41.7)	5 (%33.3)	52 (%45.2)	41 (%54.7)
İlaçlar						
Aspirin	79 (%89.8)	15 (%75.0)	39 (%81.3)	13 (%86.7)	100 (%87.0)	67 (%89.3)
Statin	44 (%50.0)	10 (%50.0)	23 (%47.9)	6 (%40.0)	59 (%51.3)	31 (%41.3)
Tienopiridin	10 (%11.4)	6 (%30.0)	14 (%29.2)	2 (%13.3)	14 (%12.2)	6 (%8.0)
Beta-bloker	37 (%42.1) ^a	3 (%15.0)	12 (%25.0)	3 (%20.0)	47 (%40.9)	36 (%48.0)
Kalsiyum antagonisti	38 (%43.2)	11 (%55.0)	27 (%56.3)	10 (%66.7)	50 (%43.5)	26 (%34.7)
ACEİ	33 (%37.5)	6 (%30.0)	18 (%37.5)	4 (%26.7)	52 (%45.2)	25 (%33.3)
ARB	10 (%11.4)	1 (%5.0)	8 (%16.7)	1 (%6.7)	13 (%11.3)	5 (%6.7)
Baypas yapılan damarın çapı <2.0 mm	17 (%19.3) ^e	12 (%60.0)	13 (%27.1) ^d	12 (%80.0)	37 (%32.2) ^a	36 (%48.0)
Laboratuvar değerleri						
Gama-glutamilttransferaz (U/l)	24 (18-33)	24 (19.3-37.3)	23 (16-28) ^c	30 (24-41)	24 (19-32) ^e	32 (24-46)
C-reaktif protein (mgr/l)	4.9 (3.0-9.1) ^a	7.9 (4.8-9.7)	6.8 (4.1-10.5)	7.4 (4.5-8.2)	4.5 (2.6-8.5) ^d	7.5 (4.4-9.5)
Trigliserit (mgr/dl)	145 (97-201)	128 (81-232)	147 (90-233)	225 (82-272)	140 (85-188) ^c	180 (114-255)
Total kolesterol (mgr/dl)	204±54	217±42	202±39	207±45	205±51	205±45
HDL-kolesterol (mgr/dl)	44±13	42±11	44±15	39±12	44±12	42±11
LDL-kolesterol (mgr/dl)	125±48	139±36	124±33	122±32	128±45	129±36

*Kadın hastalar üzerinden hesaplanmıştır; İMA: İnternal mamaryan arter; KAH: Koroner arter hastalığı; ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri; ^ap<0.05; ^bp=0.01; ^cp<0.01; ^dp=0.001; ^ep<0.001.

%81 (%95 GA %71.4-%89.7) bulundu. ROC eğrisi altında kalan alan 0.50 (%95 GA 0.35-0.64) idi.

Radiyal arter grefti

Ciddi hastalık gelişen ve RAG greftlerinin açık olduğu hastalar karşılaştırıldığında, klinik-demografik özellikler ve tüm ilaç kullanım oranları benzer bulun-

du (Tablo 2). Koroner baypas <2 mm damarlara yapıldığında RAG'lerde ciddi hastalık gelişimi anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0.001). Altmış üç RAG'nin dördü (%6.4) LAD'ye, 21'i (%33.3) diyagonal artere, 26'sı (%41.3) sirkumfleks artere, altısı (%9.5) sağ koroner artere ve altısı (%9.5) intermediyer artere yapılmıştı. Radiyal arter greftinin açıklık oranları LAD

için %100, diyagonal arter için %57.1, sirkumfleks arter için için %84.6, sağ koroner arter için %66.7 ve intermediyer arter için %100 idi. Greftin yapıldığı damara göre RAG açıklık oranları anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$).

Serum GGT düzeyi ciddi RAG hastalığı gelişen hastalarda açık greftli hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti [sırasıyla 30 (24-41) ve 23 (16-28) U/l; $p=0.003$] (Şekil 2). Diğer laboratuvar parametreleri gruplar arasında benzerdi.

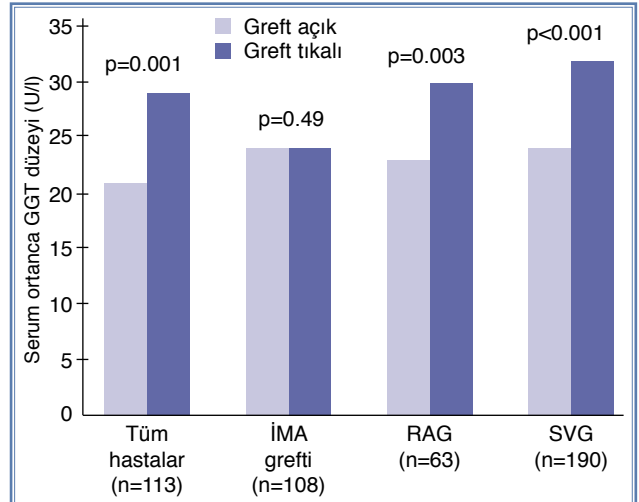
Serum GGT için sınır değer 29.5 U/l alındığında, duyarlık %53 (%95 GA %28.1-%78.6), özgüllük %81 (%95 GA %70.2-%92.3), pozitif öngörüm değeri %47 (%95 GA %23.3-%70.8) ve negatif öngörüm değeri %85 (%95 GA %74.4-%95.1) bulundu ve ROC eğrisi altında kalan alan 0.74 (%95 GA 0.67-0.87) idi.

Safen ven grefti

Ciddi hastalık gelişen ile SVG'nin açık olduğu hastalar arasında klinik-demografik özellikler ve tüm ilaç kullanım oranları açısından anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 2). Koroner baypas <2 mm damarlara yapıldığında SVG'lerde ciddi hastalık gelişimi anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0.03$). Yüz doksan SVG'den altısı (%3.2) LAD'ye, 38'i (%20) diyagonal artere, 56'sı (%29.5) sirkumfleks artere, 85'i (%44.7) sağ koroner artere, beşi (%2.6) intermediyer artere yapılmıştı. Safen ven greftinin açıklık oranları LAD için %100, diyagonal arter için %50.0, sirkumfleks arter için %58.9, sağ koroner arter için %64.7 ve intermediyer arter için %40.0 idi. Sol ön inen damara yapılan SVG'nin açıklık oranı, diyagonal artere yapılan SVG'nin açıklık oranından anlamlı olarak daha fazla iken ($p=0.029$), diğer damarların açıklık oranından anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$).

Serum GGT düzeyi ciddi SVG hastalığı gelişen grupta açık greft grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti [sırasıyla 32 (24-46) ve 24 (19-32) U/l; $p<0.001$] (Şekil 2). Serum CRP ve trigliserit düzeyleri de ciddi SVG hastalığı gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p=0.001$ ve 0.009). Diğer laboratuvar parametreleri gruplar arasında benzerdi (Tablo 2).

Serum GGT için sınır değer 29.5 U/l alındığında, duyarlık %57 (%95 GA %46.1-%68.5), özgüllük %73 (%95 GA %64.9-%81.2), pozitif öngörüm değeri %58 (%95 GA %46.8-%69.3) ve negatif öngörüm değeri %72 (%95 GA %64.2-%80.5) bulundu. ROC eğrisi altında kalan alan 0.67 (%95 GA 0.59-0.75) idi (Şekil 3).

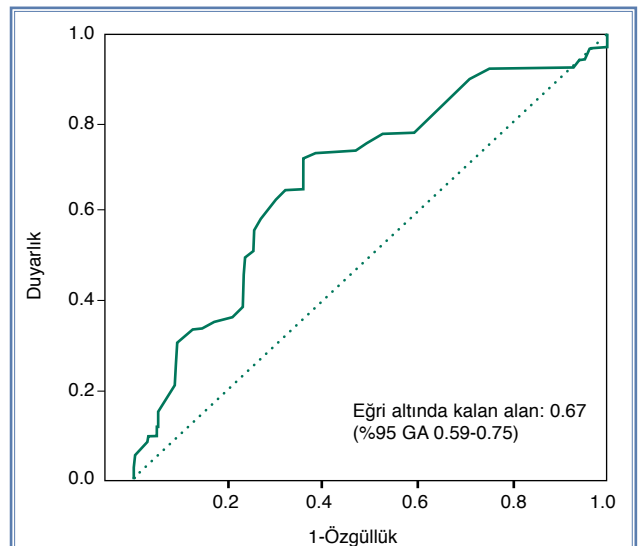


Şekil 2. Tüm hastalar için ve her bir greft için, ciddi greft hastalığı olan ve olmayan gruplarda serum ortalama GGT düzeyleri. GGT: Gama-glutamilttransferaz; İMA: İnternal mamaryan arter; RAG: Radyal arter grefti; SVG: Safen ven grefti.

Çokdeğişkenli analiz sonuçları

Tüm grup açısından değerlendirildiğinde, ailede erken yaşta KAH öyküsünün olması (odds oranı 2.46, %95 GA 1.08-5.61, $p=0.03$) ve serum GGT düzeyi (odds oranı 1.03, %95 GA 1.00-1.07, $p=0.05$) ciddi greft hastalığı gelişiminin bağımsız belirleyicileri olarak bulundu (Tablo 3).

İnternal mamaryan arter greftlerinde, koroner baypasın <2 mm damarlara yapılması ciddi greft hastalığı gelişiminin bağımsız bir belirleyicisiydi (odds oranı 0.03, %95 GA 0.01-0.20, $p<0.001$). Beta-bloker kullanımı ise İMA greft darlığı olmamasının, diğer bir deyişle,



Şekil 3. Safen ven greftlerinde ciddi greft hastalığı gelişimi açısından serum GGT düzeyi için ROC eğrisi.

Tablo 3. Tüm hastalar için ve her bir greft için ciddi greft hastalığı gelişiminin bağımsız belirleyicileri

		Odds oranı	%95 güven aralığı	p
Tüm hastalar	Ailede erken yaşta KAH	2.46	1.08-5.61	0.03
	Gama-glutamilttransferaz	1.03	1.00-1.07	0.05
İnternal mamaryan arter grefti	Baypas yapılan damarın çapı <2.0 mm	0.03	0.01-0.20	<0.001
	Beta-bloker kullanımı	0.17	0.04-0.72	0.02
Radiyal arter grefti	Baypas yapılan damarın çapı <2.0 mm	0.02	0.01-0.16	0.002
Safen ven grefti	Baypas yapılan damarın çapı <2.0 mm	0.26	0.13-0.54	<0.001
	Gama-glutamilttransferaz	1.02	1.00-1.04	0.03
	C-reaktif protein	1.04	1.00-1.08	0.03

KAH: Koroner arter hastalığı.

İMA greft açıklığının bağımsız belirleyicisiydi (odds oranı 0.17, %95 GA 0.04-0.72, p=0.02) (Tablo 3).

Radiyal arter greftlerinde, koroner baypasın <2 mm damarlara yapılması ciddi RAG hastalığı gelişiminin bağımsız bir belirleyicisiydi (odds oranı 0.02, %95 GA 0.01-0.16, p=0.002) (Tablo 3). Serum GGT düzeyi ise ciddi RAG hastalığı gelişiminin bağımsız bir belirleyicisi olarak bulunmadı (odds oranı 1.02, %95 GA 0.99-1.05, p=0.13).

Safen ven greftlerinde, serum GGT düzeyi (odds oranı 1.02, %95 GA 1.00-1.04, p=0.03), CRP düzeyi (odds oranı 1.04, %95 GA 1.00-1.08, p=0.03) ve koroner baypasın <2 mm damarlara yapılması (odds oranı 0.26, %95 GA 0.13-0.54, p<0.001) ciddi SVG hastalığı gelişiminin bağımsız belirleyicileri olarak bulundu (Tablo 3).

TARTIŞMA

Koroner baypas yapılan hastaların prognozu arter ve ven greftlerinin uzun dönem açıklığına bağlıdır.^[2] Çalışmalarda uzun dönem greft açıklığının belirleyicileri olarak baypasın yapıldığı damar ve damarın çapı, hastanın yaşı, aspirin kullanımı, serum kolesterol düzeyi ve Kanada fonksiyonel kapasite durumu bulunmuştur.^[2] Serum CRP ve trigliserit düzeylerinin de greft darlığıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[2,19,20]

Greft açıklık oranları açısından İMA greftleri diğer greftlere üstündür. İlerleyici ateroskleroz İMA greftli hastalarda oldukça nadir görülür. Fibrointimal proliferasyon zaman zaman İMA greftlerinde gelişir ve sonuçta meydana gelen daralma geç dönemde İMA greft darlığına neden olabilir.^[1] İntimal hiperplazi ve greft aterosklerozu RAG darlığında önemli patofizyolojik mekanizmalardır.^[4,21,22] Safen

ven greft hastalığı ise şu aşamalara ayrılabilir: greft trombozundan kaynaklanan erken hastalık (ameliyattan sonra ilk 1 ay içinde); neointimal hiperplazi ile ilişkili orta dönem hastalık (ameliyattan sonra 1 ay-1 yıl arası); greft aterosklerozu ve geç dönem greft trombozundan kaynaklanan geç hastalık (ameliyat sonrası 1 yıldan daha geç).^[23,24]

Gama-glutamilttransferaz, önemli bir antioksidan olan glutatyondan gama-glutamil kısmını ayıran bir plazma membran enzimidir. Ek olarak GGT, glutatyonun hücre içinde tekrar sentezlenmesini sağlar.^[6] Artmış serum GGT aktivitesinin insanlarda artmış oksidatif stresin bir belirteci olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür.^[25] Ayrıca, GGT'nin ortamda demir iyonları varlığında, reaktif oksijen ürünlerinin üretimini ve LDL oksidasyonunu katalizlediği gösterilmiştir.^[9,26]

Serum GGT düzeyi, hepatobiliyer hastalık ve alkol kullanımını takip için iyi bilinen bir belirteçtir.^[27] Ayrıca, GGT aktivitesi otopsi çalışmaları ve cerrahi endarterektomi örneklerinde aterosklerotik serebral, karotis ve koroner plaklar içinde gösterilmiştir. Histokimyasal çalışmalar, GGT'nin insan aterosklerotik plaklarında makrofaj kökenli yağ hücreleri tarafından salındığını ortaya koymuştur.^[9]

Epidemiyolojik çalışmalar, GGT'nin tüm nedenlerden ölüm, ME, inme ve kardiyak ölümle ilişkisini ve bu ilişkilerin, karaciğer hastalığı, alkol tüketimi ve kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olduğunu ortaya koymuştur.^[14,28] Emdin ve ark.^[14] serum GGT aktivitesinin, anjiyografik olarak gösterilmiş KAH ve önceden ME öyküsü olanlarda kardiyak ölüm ve ölümle sonuçlanmayan ME gelişimi için prognostik değeri olduğunu bildirmişler ve GGT'nin kardiyovasküler risk faktörü olarak önemini vurgulamışlardır. Serum GGT düzeyinin stent darlığı gelişimi için de

bağımsız bir belirleyici olduğu bulunmuştur.^[16] Açıklık ve ark.^[29] hepatosteatozun KAH varlığı için bağımsız belirleyici rolüne ek olarak, serum aspartat aminotransferaz ve GGT düzeylerinin de KAH olanlarda anlamlı derecede yüksek olduğunu ve bu enzimlerin KAH varlığı ve ciddiyetinin bağımsız belirleyicileri olduğunu bildirmişlerdir.

Serum GGT aktivitesi, enflamasyon ve ateroskleroz arasındaki yakın ilişkiden dolayı, KABG'li hastalarda ciddi greft hastalığı gelişimine de katkıda bulunabilir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, serum GGT düzeyi ve ciddi greft hastalığı gelişimi arasındaki ilişkiyi ele alan ilk çalışmadır.

Çalışmamızda, tüm hastalar değerlendirildiğinde, serum GGT ile hastaların en az bir greftinde ciddi hastalık gelişimi arasında güçlü bir ilişki bulundu. Greftler ayrı olarak değerlendirildiğinde ise, GGT sadece ciddi SVG hastalığı gelişiminin bağımsız bir belirleyicisi idi. Özellikle 29.5 U/l'nin üzerindeki GGT değerlerinin belirleyici değeri daha açıktı. Bu ilişki erkeklerde gözlenirken kadınlarda gözlenmedi. Ek olarak, bu ilişki diyabetik olmayanlar, alkol tüketen ve tüketmeyenlerde görülürken, diyabetiklerde görülmedi. Bu sonuçlar, çalışmamızdaki kadın (25 kişi) ve diyabetik (28 kişi) birey sayısının azlığından kaynaklanmış olabilir.

İnternal mamaryan arter greft açıklığının bir yılda %95, altı yılda %87 ve 10 yılda %85, SVG açıklığının ise aynı sürelerde sırasıyla %84, %69 ve %61 olduğu bildirilmiştir.^[2] Bir yıllık açıklık oranları bakımından RAG venöz greftlere üstündür (%91.8'e karşı %86.4).^[30] Çalışmamızda greft açıklık oranları ortalama 39 aylık (dağılım 18-84 ay) takipte İMA greftleri için %81.5, RAG için %76.2 ve SVG için %60.5 idi. Greft açıklık oranları İMA ve RAG için SVG'den daha iyiydi. Ciddi greft hastalığı gelişimi, İMA greftinde RAG'den daha azdı, fakat bu fark anlamlı değildi.

Bütün greftler için, ciddi greft hastalığı gelişiminin en iyi belirleyicisi baypas yapılan damarın çapıydı. Bu bulgu önceki çalışma sonuçlarıyla uyumluydu.^[2] Hem arter hem ven greftleri için, LAD'ye yapılan greftlerin açıklık oranının diğer damarlara yapılan greftlerinkinden daha iyi olduğu gösterilmiştir.^[2] Çalışmamızda, LAD'ye yapılan SVG'lerin açıklık oranı, diyagonal artere yapılan SVG'lerden daha fazlaydı, fakat diğer greft yerleşimleri için bu ilişki yoktu. Bu bulgu, çalışmamızın hasta sayısının azlığından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda, ailede erken yaşta KAH olmasını da ciddi greft hastalığı gelişiminin bağımsız bir belirleyicisi olarak bulduk. Serum CRP, LDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri ciddi greft hastalığı olanlarda an-

lamlı olarak daha fazlaydı, fakat bunlar bağımsız belirleyici değillerdi. Greftler ayrı olarak değerlendirildiğinde, serum CRP düzeyi yalnızca ciddi SVG hastalığı gelişiminin bağımsız belirleyicisiydi. İlginç bir bulgu olarak, çalışmamızda beta-bloker kullanımının İMA greft açıklığına yararlı etkisi olduğunu gözledik. Diğer ilaç kullanımları, klinik-demografik özellikler ve serum lipit parametreleri ise greft hastalığı gelişiminin belirleyicileri değillerdi. Bu sonuçlar, çalışmanın hasta sayısının azlığından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızın ana kısıtlılığı, hasta sayısının göreceli olarak düşük olmasıydı. Belki de bu nedenle, uzun dönem greft açıklığına etki eden diğer faktörler çalışmamızda ciddi greft hastalığı gelişiminin bağımsız belirleyicileri olarak bulunmadı. Bu çalışma geriye doğru ve anjiyografik bir greft hastalığı çalışmasıydı ve kontrol KAG etik nedenlerden dolayı rutin olarak değil, kontrollerdeki klinik ve pozitif test sonuçlarına dayanılarak yapılmıştı. Çalışmamıza uzun bir zaman dilimi içinde KABG yapılmış hastaları dahil ettik; ek olarak, greft hazırlanmasında kullanılan cerrahi teknikler, ven greftini korumak için kullanılan solüsyonun tipi ve sıcaklık derecesi göz önüne alınmadı.

Sonuç olarak bulgularımız, serum GGT aktivitesinin KABG ameliyatı geçiren hastalarda ciddi SVG hastalığı gelişiminin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu ve daha yüksek GGT değerlerinin daha fazla belirleyici değeri olduğunu göstermektedir. Serum GGT düzeyi belki de ciddi SVG hastalığı gelişimi için bir belirleyici olarak kullanılabilir. Bu konuyu aydınlatmak için, özellikle ileriye dönük ve daha fazla hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

KAYNAKLAR

1. Morrow DA, Gersh BJ, Braunwald E. Chronic coronary artery disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1281-1354.
2. Goldman S, Zadina K, Moritz T, Ovitt T, Sethi G, Copeland JG, et al. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. J Am Coll Cardiol 2004;44:2149-56.
3. Peykar S, Angiolillo DJ, Bass TA, Costa MA. Saphenous vein graft disease. Minerva Cardioangiol 2004;52:379-90.

4. Weinschelbaum EE, Macchia A, Caramutti VM, Machain HA, Raffaelli HA, Favalaro MR, et al. Myocardial revascularization with radial and mammary arteries: initial and mid-term results. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1378-83.
5. Khot UN, Friedman DT, Pettersson G, Smedira NG, Li J, Ellis SG. Radial artery bypass grafts have an increased occurrence of angiographically severe stenosis and occlusion compared with left internal mammary arteries and saphenous vein grafts. *Circulation* 2004;109:2086-91.
6. Rahman I, MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur Respir J* 2000; 16:534-54.
7. Lee DH, Jacobs DR Jr, Gross M, Kiefe CI, Roseman J, Lewis CE, et al. Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Clin Chem* 2003;49:1358-66.
8. Drozd R, Parmentier C, Hachad H, Leroy P, Siest G, Wellman M. gamma-Glutamyltransferase dependent generation of reactive oxygen species from a glutathione/transferrin system. *Free Radic Biol Med* 1998;25:786-92.
9. Paolicchi A, Minotti G, Tonarelli P, Tongiani R, De Cesare D, Mezzetti A, et al. Gamma-glutamyl transpeptidase-dependent iron reduction and LDL oxidation-a potential mechanism in atherosclerosis. *J Investig Med* 1999;47:151-60.
10. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
11. Reid VC, Mitchinson MJ. Toxicity of oxidised low density lipoprotein towards mouse peritoneal macrophages in vitro. *Atherosclerosis* 1993;98:17-24.
12. Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamy S, Harrison DG, Galis ZS. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro. Implications for atherosclerotic plaque stability. *J Clin Invest* 1996;98:2572-9.
13. Aviram M. Modified forms of low density lipoprotein affect platelet aggregation in vitro. *Thromb Res* 1989;53:561-7.
14. Emdin M, Passino C, Michelassi C, Titta F, L'abbate A, Donato L, et al. Prognostic value of serum gamma-glutamyl transferase activity after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2001;22:1802-7.
15. Karlson BW, Wiklund O, Hallgren P, Sjölin M, Lindqvist J, Herlitz J. Ten-year mortality amongst patients with a very small or unconfirmed acute myocardial infarction in relation to clinical history, metabolic screening and signs of myocardial ischaemia. *J Intern Med* 2000;247:449-56.
16. Ulus T, Yıldırım A, Demirtaş S, Demir Ö, Sade LE, Bozbaş H, et al. Serum gamma-glutamyl transferase activity: a new marker for stent restenosis? *Atherosclerosis* 2007; 195:348-53.
17. Emdin M, Passino C, Pompella A, Paolicchi A. Gamma-glutamyltransferase as a cardiovascular risk factor. *Eur Heart J* 2006;27:2145-6.
18. Persijn JP, van der Slik W. A new method for the determination of gamma-glutamyltransferase in serum. *J Clin Chem Clin Biochem* 1976;14:421-7.
19. Milazzo D, Biasucci LM, Luciani N, Martinelli L, Canosa C, Schiavello R, et al. Elevated levels of C-reactive protein before coronary artery bypass grafting predict recurrence of ischemic events. *Am J Cardiol* 1999;84:459-61.
20. Domanski MJ, Borkowf CB, Campeau L, Knatterud GL, White C, Hoogwerf B, et al. Prognostic factors for atherosclerosis progression in saphenous vein grafts: the postcoronary artery bypass graft (Post-CABG) trial. Post-CABG Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1877-83.
21. Curtis JJ, Stoney WS, Alford WC Jr, Burrus GR, Thomas CS Jr. Intimal hyperplasia. A cause of radial artery aortocoronary bypass graft failure. *Ann Thorac Surg* 1975; 20:628-35.
22. Nicolosi AC, Pohl LL, Parsons P, Cambria RA, Olinger GN. Increased incidence of radial artery calcification in patients with diabetes mellitus. *J Surg Res* 2002;102:1-5.
23. Cox JL, Chiasson DA, Gotlieb AI. Stranger in a strange land: the pathogenesis of saphenous vein graft stenosis with emphasis on structural and functional differences between veins and arteries. *Prog Cardiovasc Dis* 1991;34:45-68.
24. Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation* 1998;97:916-31.
25. Ikeda Y, Fujii J, Taniguchi N, Meister A. Expression of an active glycosylated human gamma-glutamyl transpeptidase mutant that lacks a membrane anchor domain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:126-30.
26. Stark AA. Oxidative metabolism of glutathione by gamma-glutamyl transpeptidase and peroxisome proliferation: the relevance to hepatocarcinogenesis. A hypothesis. *Mutagenesis* 1991;6:241-5.
27. Rollason JG, Pincherle G, Robinson D. Serum gamma glutamyl transpeptidase in relation to alcohol consumption. *Clin Chim Acta* 1972;39:75-80.
28. Meisinger C, Döring A, Schneider A, Löwel H; KORA Study Group. Serum gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident coronary events in apparently healthy men from the general population. *Atherosclerosis* 2006;189:297-302.
29. Açikel M, Sunay S, Koplay M, Gündoğdu F, Karakelleoğlu S. Evaluation of ultrasonographic fatty liver and severity of coronary atherosclerosis, and obesity in patients undergoing coronary angiography. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009; 9:273-9.
30. Desai ND, Cohen EA, Naylor CD, Fremes SE; Radial Artery Patency Study Investigators. A randomized comparison of radial-artery and saphenous-vein coronary bypass grafts. *N Engl J Med* 2004;351:2302-9.

Anahtar sözcükler: Koroner arter baypas; koroner yeniden darlık; gama-glutamilttransferaz/kan; greft tıkanıklığı, vasküler; vasküler açıklık.

Key words: Coronary artery bypass; coronary restenosis; gamma-glutamyltransferase/blood; graft occlusion, vascular; vascular patency.